

Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr med. H. Hippus

Der Einfluß von Bupropion (Wellbatrin) auf die

Wachstumshormon- und Prolactinsekretion beim Menschen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Ingrid Hofmann

aus

Geislingen/Steige

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Dr. med. G. Laakmann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Juni 1986

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

ABKÜRZUNGEN

AUC	Flächenintegral(e) unter der(n) Meßkurve(n)
BK	Blutkonzentration(en)
BZ	Blutzucker
CI	Chlorimipramin
DA	Dopamin
DMI	Desimipramin
EKG	Elektrokardiogramm(e)
f	Herzfrequenz (Puls)
5-HT	5-Hydroxytryptamin (Serotonin)
5-HTP	5-Hydroxytryptophan
GH	Wachstumshormon
GHIF	Wachstumshormon-Inhibiting-factor
GHRF	Wachstumshormon Releasing-factor
HVL	Hypophysenvorderlappen
i.m.	intramuskulär
i.v.	intravenös
L-Dopa	L-3,4-Dihydroxyphenylalanin
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
Min.	Minute(n)
mg	Milligramm
n	Anzahl
NA	Noradrenalin
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PIF	Prolaktin-Inhibiting-Faktor
p.o.	per os
PRF	Prolaktin Releasing-Faktor
PRL	Prolaktin
R	Korrelationskoeffizient
PR	Blutdruck
SE	Standard-Error
t	Zeit (in Minuten)
TAD	tricyklische(s) Antidepressiva(um)
TRH	Thyreotropin Releasing Hormon
$\bar{x}$	Mittelwert

GLIEDERUNG

Seite

1	Einleitung	1
1.1	Einleitung und Fragestellung	1
1.2	Prinzip der zentralnervösen Reizübertragung	4
1.3	Regulation der Hypophysenvorderlappenhormonsekretion	6
1.3.1	Wachstumshormon	6
1.3.1.1	Die noradrenerge Steuerung	8
1.3.1.2	Die serotonerge Steuerung	8
1.3.1.3	Die dopaminerge Steuerung	9
1.3.2	Prolactin	10
1.3.2.1	Die noradrenerge Steuerung	10
1.3.2.2	Die dopaminerge Steuerung	11
1.3.2.3	Die serotonerge Steuerung	11
1.4	Bupropion: Struktur, Wirkung, Nebenwirkung	12
2	Experimentelle Methoden	14
2.1	Versuchspersonen	14
2.1.1	Voruntersuchungen der Probanden	14
2.1.2	Voruntersuchungen der Patienten	15
2.2	Untersuchungsraum und äußere Bedingungen	15
2.3	Präparate und Dosierungen	16
2.4	Untersuchungsablauf	16
2.5	Bestimmungsmethoden	17
2.5.1	Hormonbestimmungen	17
2.5.1.1	Wachstumshormon	17
2.5.1.2	Prolactin	17
2.5.2	Blutzucker	17
2.5.3	Bupropionspiegel	17
2.5.4	Statistische Auswertung (Methode)	17

	Seite
3	Ergebnisse 20
3.1	Bupropion-Plasma-Konzentration 20
3.2	Wachstumshormon 21
3.2.1	Probanden 21
3.2.2	Patienten 21
3.3	Prolactin 24
3.3.1	Probanden 24
3.3.2	Patienten 24
3.4	Klinische Parameter wie Herzfrequenz, EKG, Blutdruck und Blutzucker 27
3.4.1	Systolischer Blutdruck 27
3.4.2	Diastolischer Blutdruck 28
3.4.3	Pulsfrequenz 29
3.4.4	Glucose 30
3.4.5	EKG 31
3.5	Nebenwirkungen 31
3.5.1	Placebo - Probanden 31
3.5.2	Bupropion - Probanden 31
3.5.3	Placebo - Patient 32
3.5.4	Bupropion - Patient 32
4	Diskussion 33
5	Zusammenfassung 36
6	Literaturverzeichnis 37
7	Anhang 53
7.1	Nebenwirkungen 54
7.2	Tabellen 63
8	Lebenslauf 71

1 Einleitung

1.1 Einleitung und Fragestellung

Trotz großer Fortschritte in den letzten 20 Jahren auf dem Gebiet der biologisch-psychiatrischen Forschung, ist es bis heute noch nicht gelungen, die Steuerungsvorgänge im zentralen Nervensystem vollständig zu klären. Nebenwirkungen, wie Galaktorrhoe, Amenorrhoe, sexuelle Funktionsstörungen und Gewichtszunahme, wie sie gehäuft bei Neuroleptikagabe auftreten, lenkten die Aufmerksamkeit auf den möglichen Einfluß von Psychopharmaka auf neuroendokrinologische Regelmechanismen (LAAKMANN, G., 1978).

Untersuchungen haben gezeigt, daß Psychopharmaka einerseits die zentralnervöse aminerge Reizübertragung beeinflussen, andererseits die zentralnervösen aminergen Neurone in die Sekretion der Hypophysenvorderlappenhormone beim Menschen eingreifen. LAAKMANN wies vor allem die GH- und PRL-Sekretion nach (LAAKMANN, G., 1980).

Neuroleptika scheinen eine Prolaktinsekretion zu bewirken (LANGER, G.; 1978), während tricyclische Antidepressiva besonders die Wachstumshormonsekretion steigern.

Unter den einzelnen Antidepressiva wiederum gibt es Unterschiede hinsichtlich der Transmitter-Wiederaufnahmehemmenden Wirkung. Einzelne Substanzen hemmen vorwiegend die Wiederaufnahme von Noradrenalin, andere die von Serotonin oder Dopamin (CARLSSON et al.; 1969 a und b). So führt das tricyclische Antidepressivum Desipramin, ein primär Noradrenalin-Wiederaufnahme-hemmendes Antidepressivum (LIDBRINK, P., 1971; SCHILDKRAUT, J. J., 1970) bei gesunden männlichen Probanden zu einer GH-Ausschüttung, die nach per os-Gabe schneller als nach intramuskulärer Gabe erfolgt (LAAKMANN, G., 1977) und nach intravenöser Gabe dosisabhängig (LAAKMANN et al., submitted for publication) ist.

Clorimipramin, ein vorwiegend Serotonin-Reuptake-hemmendes (LIDBRINK, P., 1971; HALL, H. et al., 1981) und weniger Noradrenalin-Reuptake-hemmendes Antidepressivum führt ebenfalls zu einer GH-Ausschüttung (LAAKMANN, G. et al., 1980). Nomifensin (NF) hat neben einer starken Noradrenalin-Wiederaufnahme-hemmenden Wirkung (GERHARD, 1974; SCHACHT, 1977; HYTTTEL, 1982) eine starke DA-Wiederaufnahme-hemmende Wirkung.

TURKINTON und FRANTZ fanden, daß Amitryptilin und Imipramin beim Menschen zu einer Prolaktinausschüttung führten (TURKINTON, 1972 a und b; FRANTZ et al., 1972).

Insgesamt gesehen kann gesagt werden, daß besonders stark NA-Wiederaufnahme-hemmende Substanzen eine GH-Stimulation bewirken, während stark 5-HT-Wiederaufnahme-hemmende Substanzen zu einer deutlichen PRL-Stimulation führen.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Frage gestellt, ob Bupropion, ein neuartiges Antidepressivum, die Sekretion der HVL-Hormone PRL und GH beim Menschen beeinflusst und ob anhand der HVL-Hormonsekretion Rückschlüsse auf die Wirkung von Bupropion auf zentralnervöse, aminerge Neuronen möglich sind.

Vorausgegangen war eine Untersuchung von STERN et al. (1979), in denen Bupropion zu einer signifikanten PRL-Hemmung führen soll. Wir führten unsere Placebo-kontrollierte Untersuchung auch mit der Frage durch, ob im Vergleich zu einer stark DA-Wiederaufnahme-hemmenden Substanz wie NF, eine wesentlich schwächer DA-Reuptake-hemmende Substanz, wie Bupropion, ebenfalls eine PRL-Hemmung bewirkt.

Des besseren Verständnisses wegen werden vorab allgemeine Grundlagen der Depressionsforschung dargestellt und Ergebnisse anderer Psychopharmaka, für die ein Einfluß auf die

zentralnervöse Reizübertragung nachgewiesen wurde, kurz
wiedergegeben.

Der durch die elektrophysiologische Potentialumkehr im Neuron fortgeleitete Reiz führt an der synaptischen Nervenendigung des Neurons zu einer Transmitterfreisetzung in den synaptischen Spalt.

Die Transmittersubstanz (z. B. NA) diffundiert durch den synaptischen Spalt zum postsynaptischen Neuron und reagiert hier mit den postsynaptischen Rezeptoren (Bindungsstellen), die ihrerseits am postsynaptischen Neuron die elektrophysiologische Potentialumkehr zur Reizfortleitung einleiten.

Weiter können die Transmitter (z. B. NA) mit präsynaptischen Rezeptoren Bindungen eingehen, wobei präsynaptische Rezeptoren als Autorezeptoren inhibierend auf die Transmitterfreisetzung einwirken sollen (STARKE, 1977 und 1979; STARKE et al., 1978). Die Inaktivierung der in den synaptischen Spalt freigesetzten Transmittersubstanz erfolgt einerseits durch eine präsynaptische Wiederaufnahme (Reuptake) oder durch einen enzymatischen Abbau der Transmittersubstanz in der Synapse (WALDMEIER, 1983: zitiert nach LAAKMANN).

1.3 Regulation der Hypophysenvorderlappenhormonsekretion

1.3.1 Wachstumshormon

Die Biosynthese des Wachstumshormons erfolgt in den acidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HARPER et al., 1975). Seine Sekretion erfolgt durch ein außerordentlich komplexes System, das eine Änderung der GH-Sekretion innerhalb einiger Minuten um das 10fache hervorrufen kann.

Abbildung 1:

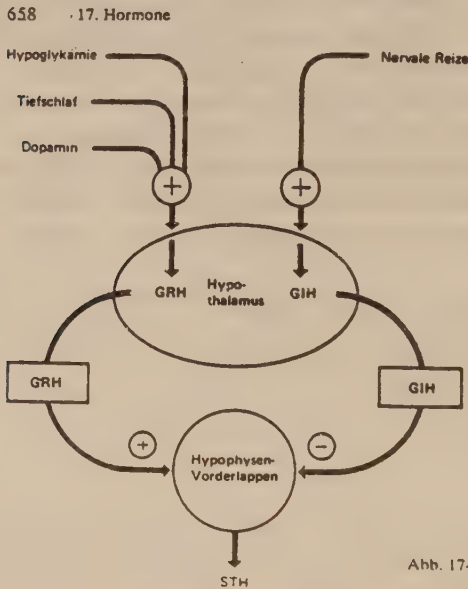


Abb. 17-33. Regulation der STH-Sekretion

Regulation der STH-Sekretion

Dopaminerge, serotonerge und noradrenerge Nervenzellen (BROWN; G. M. et al., 1978; MARTIN, J. B. et al., 1977) steuern im Hypothalamus die GH-Sekretion durch Ausschüttung von zwei Hormonen.

- GHRF (Growth Hormone Releasing Factor), der unter vielfacher neuronaler und humoraler Kontrolle steht. Durch Stimulation von
- Glucorezeptoren, die im nucleus neuromedialis liegen und auf Hypoglykämie ansprechen, kommt es zur Freisetzung von GHRF. Hyperglycämie hingegen führt zur Hemmung des GHRF. Tiefer Schlaf führt über das limbische System zu einem Anstieg des GH-Spiegels. Dopamin führt im Bereich des nucleus arcuatus zur GH-Ausschüttung (HARPER et al., 1975).
- GHIF (Growth Hormone Inhibiting Factor), welcher die hypophysäre GH-Sekretion hemmt (HARPER et al., 1975).

Über das Pfortadersystem gelangt GHRF in die Adenohypophyse, wo aus den acidophilen Zellen GH freigesetzt wird, umgekehrt hemmt GHIF die GH-Ausschüttung direkt in der Adenohypophyse (LAAKMANN, G, submitted for publication).

Untersuchungen an Menschen, die einen Abriß des Hypophysenstiels aufweisen, haben gezeigt, daß beim Menschen der GH-stimulierende Einfluß überwiegt (CLICK, S. M., 1965).

1.3.1.1 Die noradrenerge Steuerung

Bei der noradrenergen Steuerung muß zwischen α - und β -Rezeptoren unterschieden werden.

Untersuchungen mit Clonidin, das durch Stimulation postsynaptischer α -2-adrenerger Rezeptoren eine GH-Ausschüttung bewirkt, zeigen, daß die Reizung von α -Rezeptoren zu einem GH-Anstieg führt (CHECKLEY et al., 1981; BOYER, P. et al., 1981; MATTUSSEK et al., 1980; ANSSEAU, M. et al., 1983).

Stimulatoren von β -Rezeptoren haben dagegen einen hemmenden Effekt (CHECKLEY, S. A. et al., 1980; BLACKARD, W. G. et al., 1968 und 1970).

IMURA et al. bestätigten diese Ergebnisse mit Methoxamin und Phenylephrin (IMURA, H. et al., 1971), ebenso konnten sie durch Phentolamin, einem α -Blocker, den durch Insulinhypoglykämie ausgelösten GH-Anstieg unterdrücken (IMURA, H. et al., 1971; VINIK, A. et al., 1970).

1.3.1.2 Die serotonerge Steuerung

Versuche mit 5-Hydroxytryptophan (5-HTP) und L-5-Hydroxytryptophan, beides Vorstufen des Serotonins, haben gezeigt, daß hochdosierte intravenöse Gaben, vor allem von 5-HTP, eine erhöhte GH-Stimulation hervorrufen (IMURA, L. L. et al., 1973; NAKAI, Y. et al., 1974; WIRZ-JUSTICE, A. et al., 1976; MÜLLER et al., 1974; WOOLF, R. D. et al., 1977), wohingegen niedrige orale Dosen beim Menschen keinen Einfluß auf die Wachstumshormonsekretion zu haben scheinen (BENKERT, O. et al., 1973, HANDWERGER, S. et al., 1975; IMURA, H. et al.; 1973).

Zu bedenken scheint doch zu sein, daß medikamentös bedingte Nebenwirkungen, wie Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Diarrhoe, Kopfschmerzen ihrerseits zu einem streßbedingten GH-Anstieg führten und somit diese Ergebnisse nicht eindeutig gewertet werden können (CHECKLEY; S. A. et al., 1980). Nicht ganz übereinstimmende Ergebnisse fand man auch bei Versuchen mit den 5-HPT-antagonistischen Cyproheptadine und Methysergid.

Der durch Insulinhypoglykämie (BIVENS, C. H. et al., 1973), durch L-Dopa (SMYTHE et al., 1976) und 5-HPT (NAKAI, Y. et al., 1974) hervorgerufene GH-Anstieg wird durch Cyproheptadine (BIVENS, C. H. et al., 1973) gehemmt, während Methysergid zwar den Insulinhypoglykämie bedingten GH-Anstieg hemmt (CHECKLEY; S. A. et al., 1980), nicht jedoch die durch 5-HPT (COCCHI, D. et al., 1977) und Diazepam (KOLON, M. et al., 1979) hervorgerufene GH-Sekretion unterdrückt.

1.3.1.3 Die dopaminerge Steuerung

Studien, die sich mit dem Einfluß des Dopamins auf das Wachstumshormon befassen, kommen teilweise zu unterschiedlichen Ergebnissen.

So wiesen einige Autoren (BURROW, G. N. et al., 1977; LANGER, G. et al., 1977; LEEBAW, W. F. et al., 1978) nach intravenöser Gabe von Dopamin einen GH-Anstieg nach, der von anderen Autoren nicht bestätigt oder als nur vorübergehend angesehen wurde (FERRARI, C. et al., 1981). L-Dopa, die liquorgängige Vorstufe von NA und DA (BOYD, A. E. et al., 1970; BENKERT, O. et al., 1973) führt beim Menschen zu einer GH-Stimulation (BOYD, A. E. et al., 1970; EDDY et al., 1971).

Apomorphin, ein zentral Dopamin-Rezeptoragonist, stimuliert die GH-Sekretion (LAL, S. et al., 1973; BROWN, W. A. et al., 1973) ebenso wie Bromocriptin und Lergotril (THORNER, 1978).

Primozyd, ein Dopamin-Rezeptor-Antagonist, hemmt den durch 5-HPT ausgelösten GH-Anstieg (LAL, S. et al., 1977).

1.3.2 Prolactin

Prolactin wurde im Jahre 1928 als lactogene Substanz entdeckt, aber erst 1970 zeigte sich, daß Prolactin sich vom Wachstumshormon vollkommen unterschied (FRANTZ, A. G. et al. 1970).

Der genaue Mechanismus der Prolactinsekretion ist noch nicht ausreichend erforscht worden, klar scheint jedoch zu sein, daß die Regulation, wie bei den anderen Hypophysenvorderlappenhormonen über Releasinghormone gesteuert wird und zwar über den hypothalamischen Prolactin Inhibiting Faktor (PIF) und den Prolactin Releasing Faktor (PRF), wobei der Inhibiting Faktor überwiegt.

1.3.2.1 Prolactin und die noradrenerge Steuerung

Ob Noradrenalin bei der Prolactinsekretion eine Rolle spielt, bleibt vorläufig wohl eine strittige Frage.

Untersuchungen mit Clonidin an gesunden Versuchspersonen ergaben keine Prolactinausschüttung (LAL, S. et al. 1975), während der α -Agonist Guanfacine die durch Hypoglykämie bedingte PRL-Ausschüttung hemmte (LANCRANJAN, J. et al., 1978).

Neueste Untersuchungen, die LAAKMANN et al. mit den α_1/α_2 -Rezeptor-Blockern Phentolamin und Yohimbin und mit dem α_1 -Rezeptor-Blocker Prazosin anstellte, zeigten keinen bedeutenden Effekt auf die DMI-bedingte PRL-Sekretion (LANCRANJAN, J. et al., 1978).

1.3.2.2 Die dopaminerge Steuerung

Die Prolactinsekretion unterliegt vorwiegend einer dopaminerg vermittelten tonischen Hemmung durch den Hypothalamus (MEITES, J. et al., 1972, Del Pozo et al., 1978). Dopamin, intravenös gegeben, führt beim Menschen zu einer Hemmung der Prolactinausschüttung (LANGER, G. et al., 1978). Ebenso unterdrückten Apomorphin (LAL, S. et al., 1973) und Bromocryptin (BESSER, G. M. et al., 1972) die Prolactinausschüttung. L-Dopa, die liquorgängige Vorstufe von Dopamin führte gleichfalls zu einer Hemmung der PRL-Sekretion (THORNER, M. O. et al., 1978).

Dopaminantagonisten, bzw. Dopamin-Rezeptor-blockierende Substanzen wie Pimozide und das Neuroleptikum Haloperidol führen dagegen zu einer PRL-Stimulation (COCKSSON, J. C. et al., 1982; MARTIN, J. B. et al., 1977).

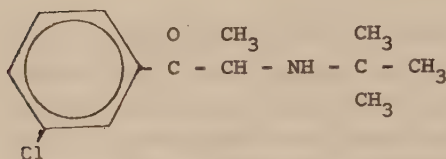
1.3.2.3 Prolactin und serotonerge Steuerung

Eindeutigere Untersuchungsergebnisse liegen mit 5-HPT und Tryptophan vor, die beide die Prolactinsekretion stimulieren (KATO, Y. et al., 1974; MAC INDOLE, J. H. et al., 1972).

Methysergid, ein Serotonin-Antagonist hemmt sowohl die 5-HPT-induzierte PRL-Sekretion (MAC INDOLE, J. H. et al., 1972), wie auch die Schlaf-induzierte PRL-Sekretion (MENDELSON, W. B. et al., 1975, 1979).

1.4 Bupropion

Bupropion ist ein neuentwickeltes Antidepressivum der Propiophenonklasse mit folgender chemischer Struktur, die sich von der der tricyclischen Antidepressiva unterscheidet (SOROKO, F. et al. 1970, 1978; BARON SHOPSIN, M. D. et al., 1982).



Untersuchungen an Ratten, die FABRE et al. durchgeführt haben, zeigen, daß Wellbatrin kein MAO-Hemmer ist und keinerlei Einfluß auf die Wiederaufnahme von Serotonin oder Noradrenalin hat (FABRE, F. et al., 1978). FERRIS und Mitarbeiter dagegen konnten in in vitro-Studien nachweisen, daß Bupropion - in hohen Dosen gegeben - ein schwacher Inhibitor der Noradrenalinaufnahme ist (FERRIS, P. et al. 1978).

Übereinstimmender sind die Ergebnisse, sofern sie die dopaminergen Rezeptoren betreffen. So fanden STERN et al. (1980), SOROKO et al. (1978) und BUTZ et al. (1981), daß Bupropion die Wiederaufnahme von Dopamin hemmt und die Wirkung von L-Dopa verstärkt, CANNING et al. (1979) bestätigt diese Ergebnisse durch eigene Untersuchungen an Tieren, jedoch nur schwach.

FERRIS und Mitarbeiter fanden (FERRIS, P. et al., 1978), daß Bupropion die Wiederaufnahme von Dopamin in die Stria-
taumsynaptosome der Ratte blockiert, die durch 6-Hydroxy-
dopamin bewirkte Senkung des Dopaminspiegels blockiert,

L-Dopa-Effekte potenziert und die Prolactinsekretion bei gesunden männlichen Probanden unterdrückt. Auf diesen letzteren dopaminergen Effekt der Substanz weisen auch STERN und andere hin, die ebenfalls eine Unterdrückung der Prolactinsekretion bei gesunden männlichen Versuchspersonen fanden (STERN et al., 1979). Es konnte keine signifikante Beeinflussung der GH-Sekretion durch Bupropion nachgewiesen werden. Die Nebenwirkungen betreffend kamen alle Autoren zu einem fast übereinstimmenden Ergebnis. Untersuchungen, die in den USA an über 2000 Patienten durchgeführt wurden, haben gezeigt, daß Bupropion gegenüber Placebo eine eindeutig antidepressive Wirkung zeigt (ZUNG, W. W. K., 1983), daß es ein großes therapeutisches Anwendungsgebiet hat (BAPON-SHOPSIN, et al., 1983) und daß Patienten, die schon mit anderen Antidepressiva, z. B. tricyklischen, vorbehandelt worden sind, schon nach 1 - 3 Wochen Behandlungszeit gute Besserung zeigten (JONATHAN, et al., 1983).

Nebenwirkungen, wie sie bei der Behandlung mit tricyclischen Antidepressiva vorkommen, wie vor allem Schläfrigkeit, Verstopfung, Tachykardien, cardiale Störungen - vor allem Hypotension bis hin zum Herzstillstand (GLASSMANN, A. H. et al., 1983) - Gewichtszunahme (ELMER, A. et al., 1983) und Stereotypien wurden bei Bupropion nicht gefunden (CHOUINARD, G. et al., 1983).

GOODE und Mitarbeiter kombinierten Bupropion mit Haloperidol und fanden dabei bessere Ergebnisse als mit Bupropion allein, was auf die dopaminergen Eigenschaften von Bupropion hinweisen könnte (GOODE, D. J. et al., 1983).

Als einzige ernsthafte Nebenwirkung wurden Konvulsionen bei 2 von 4 Probanden festgestellt, die Einzeldosen von 800 mg erhielten, sowie bei einem Probanden, der dreimal täglich 300 mg Bupropion verabreicht bekam (PECK, A. W. et al., 1978).

2 Experimentelle Methoden

2.1 Versuchspersonen

Die Studie wurde an zwei Personengruppen vorgenommen:

An 6 gesunden, nicht vorbehandelten jungen Männern zwischen 21 und 29 Jahren; an 6 Patienten, die an akuter oder chronischer Schizophrenie leiden und eine Erhaltungsdosis mit Neuroleptika, z. B. Haloperidol erhalten haben und infolge der Therapie eine Hyperprolactinämie aufwiesen.

Die Patienten wurden vor Versuchsbeginn mindestens eine Woche lang mit Neuroleptika behandelt. Beide Gruppen nahmen freiwillig an den Versuchen teil, sie waren über die Risiken aufgeklärt worden und gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung. Außerdem stand es den Versuchspersonen frei, jederzeit aus der Studie auszutreten.

2.1.1 Voruntersuchung der Probanden

Die gesunden Probanden wurden über ihren Gesundheitszustand befragt und es erfolgte eine gründliche körperliche Untersuchung.

Folgende Zusatzuntersuchungen wurden durchgeführt:

EKG, EEG, Puls, RR,
Blutbild, Differentialblutbild,
BKS,
Elektrolyte,
Bilirubin, SGOT, SGPT, γ -GT, LDH,
ges.-Eiweiß,
Harnstoff und Kreatinin im Serum,
Nüchternblutzucker,
Urinstatus;

Die Probanden durften in den letzten vier Wochen vor Versuchsbeginn außer Alkohol keine psychoaktiven Substanzen zu sich nehmen, auch sollten keine Medikamente, die den Prolaktinspiegel heben oder senken, eingenommen werden. Sie sollten am Vorabend des Untersuchungstages keinen Alkohol getrunken haben und nüchtern zur Untersuchung erscheinen.

2.1.2 Voruntersuchung der Patienten

Bei den Patienten fand ebenso eine gründliche körperliche Untersuchung statt, wobei besonders auf das Vorliegen von extrapyramidalen Symptomen, Dystonien und Akathasien geachtet wurde. Die hämatologischen und biochemischen Tests wurden wie bei den gesunden Probanden durchgeführt. Am Untersuchungstag bekamen die Patienten keine Neuroleptika.

2.2 Untersuchungsraum und äußere Bedingungen

Außer dem Untersucher und dem Untersuchten durfte sich keine weitere Person im Raum aufhalten. Die Versuchsperson mußte im Bett liegen und durfte während der ganzen Dauer der Untersuchung, d. h. 5 1/2 Stunden, nicht aufstehen. Grundbedingung war weiterhin, daß die Versuchspersonen nicht schliefen und keine Nahrung zu sich nahmen.

2.3 Präparate und Dosierungen

Beide Versuchsgruppen wurden zweimal im Abstand von mindestens einer Woche untersucht. Sie erhielten entweder 200 mg Bupropion (2 x 100 mg) oder Placebo. Die Tabletten wurden mit jeweils 50 ml Wasser eingenommen.

2.4 . Untersuchungsablauf

Die Versuchspersonen kamen um 7 Uhr ins Labor, wo ihnen ein Venenverweilkatheter gelegt wurde. Blutentnahme zur Bestimmung von GH, PRL, Bupropionspiegel und Blutzucker erfolgten zu folgenden Zeiten:

- 60	0	+ 30	+ 60	+ 90	+120
+150	+180	+210	+240	+270	

(Der Zeitpunkt 0 ist die Gabe der Testsubstanz).

Zur selben Zeit wie die Blutentnahme wurden ein EKG (nach Einthoven und Goldberg), sowie die vitalen Funktionen wie RR, Puls und die Nebenwirkungen aufgezeichnet.

1/2 Stunde vor Versuchsende wurde ein Hypophysentest durchgeführt, mit dem bestimmt werden sollte, ob Prolactin trotz der fortdauernden Wirkung von Bupropion weiterhin abgesondert wird. Der Test bestand in der Verabreichung von 0.002 mg TRH (Relefact, Hoechst).

2.5 Bestimmungsmethoden

2.5.1 Hormonbestimmung

2.5.1.1 Wachstumshormon

GH wurde radioimmunologisch im Blutserum bestimmt (CIS KIT, NIMH-Standard).

Die Normbereiche für GH liegen unter Ruhebedingungen zwischen 0 und 6.5 ng/ml (WILLIAMS 1976).

2.5.1.2 Prolactin

PRL wurde radioimmunologisch nach dem Prolactin-KIT International CIS (NIMH-Standard) bestimmt.

Die Normbereiche für Prolactin liegen bei Männern bei 167 ± 78 mU im Serum.

2.5.2 Blutzucker

Blutzucker wurde nach der GOD-Perid-Methode bestimmt.

2.5.3 Bupropionspiegel

Die zur Erfassung der Resorption ermittelte Bupropionkonzentration wurde mittels Radioimmunassay bestimmt.

2.5.4 Statistische Auswertung (Methode)

Formulierung der zu prüfenden Hypothesen:

- Besteht irgendein Behandlungseinfluß durch die Einmalgabe von 200 mg Bupropion p. o. auf das Niveau und/oder Verlaufsprofil der 6 untersuchten Parameter im Vergleich mit der Verabreichung von Placebo?
- Bestehen Unterschiede im Ausgangsniveau jener 6 Parameter zwischen den Patienten, die vorbehandelt sind und den Probanden?
- Bestehen Unterschiede hinsichtlich Niveau und/oder Verlaufsprofil der 6 untersuchten Parameter bei Patienten und Probanden?
- Bestehen Wechselwirkungen zwischen der Art der Behandlung (Medikament, Placebo) und der behandelten Gruppe (Patient, Probanden) hinsichtlich Niveau und Verlaufsprofil?

Entsprechend der Versuchsanordnung wurden 4 Gruppen gebildet:

Medikament - Patient
Medikament - Proband
Placebo - Patient
Placebo - Proband

Es wird kein Residualeffekt (im Sinne eines hang over o. ä.) vermutet, da nach der Einmalgabe eine mindestens einwöchige Pause zum zweiten Versuch eingehalten wurde.

Als Testverfahren wurde ein univariates gemischtes zwei Perioden Cross-Over-Modell einer Kovarianzanalyse mit repeated measurement angewandt.

Für jeden der 6 Parameter gibt es 2 Gruppen:

M = (Medikament) und

P = (Placebo), bzw.

NR = Patienten und Probanden.

Die abhängigen Variablen bilden die einzelnen Meßpunkte, die Covariable ist konstant, nämlich der Mittelwert aus dem 60 min Vorlauf und dem Nullwert:

$$= \text{pxv } 60 + \text{px0}) / 2$$

x = Parameter 1 - 6

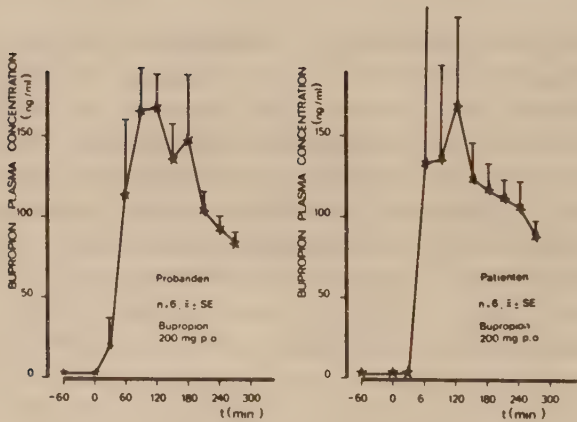
Bei den Wiederholungsmessungen wurde der Freiheitsgrad nach Greenhouse und Geisser (1959) korrigiert, da der Varianzanalyse normalerweise unabhängige Parameter gleicher Varianz vorausgesetzt werden.

Als Programm wurde das BMPD 2 V der University of California, Los Angeles CA 900 24 in der Fassung vom Juni 1981 gewählt und auf einer Siemens 7.760 Rechenanlage des Institutes für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München (Dir. Prof. Dr. med. Überla) gerechnet. Ausführung und Interpretation wurden von Herrn Dipl.-Ing Zwingers, Biometrisches Zentrum, Pettenkoferstr. 35/0, 8000 München 2, angeleitet.

3 Ergebnisse

3.1 Bupropion Plasma-Konzentration

Die maximale Plasma-Konzentration wurde sowohl bei den Patienten ($\bar{x} \pm \text{SE } 169.15 \pm 54.28 \text{ ng/ml}$), wie auch den Probanden ($\bar{x} \pm \text{SE } 167.57 \pm 21.25 \text{ ng/ml}$) 120 min nach der Verabreichung von 200 mg Bupropion erreicht. Die maximale Serumkonzentration bei den einzelnen Patienten lag zwischen 81 und 615 ng/ml, bei den Probanden zwischen 123 und 303 ng/ml. Somit ist es klar, daß die Substanz sowohl bei Patienten wie auch Probanden reabsorbiert wurde.



3.2 Wachstumshormon

Das Ausgangsniveau unterscheidet sich deutlich in den jeweiligen Gruppen, die Ausgangswerte bei den Patienten liegen etwa um den Faktor 5 - 6 höher.

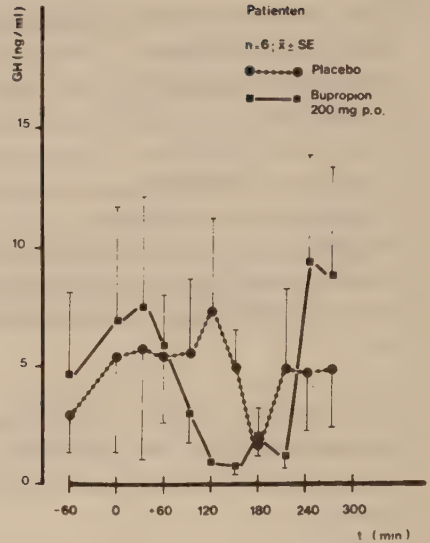
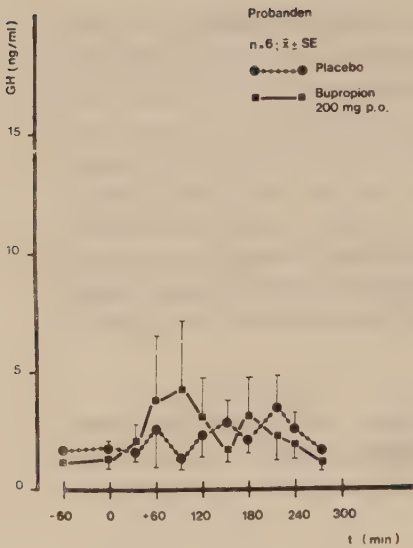
3.2.1 Probanden

Bei allen Probanden liegen die GH-Werte vor Applikation auf Basalniveau. Bei einem der 6 Probanden kommt es zu einer mittelgradigen GH-Stimulation nach Verabreichung von Placebo.

Ein Proband zeigt nach Verabreichung von Bupropion einen GH-Anstieg. Bei den anderen Probanden kommt es weder nach Bupropiongabe noch nach Placebogabe zu einer GH-Stimulation.

3.2.2 Patienten

Bei 3 Patienten kommt es nach Verabreichung von Placebo zu einer GH-Stimulation. Nach Bupropion-Gabe kommt es bei 4 Patienten zu erhöhten GH-Werten. Bei einem weiteren Patienten war schon vor Verabreichung von Bupropion ein erhöhter GH-Wert meßbar.



Einzelwertkurven:

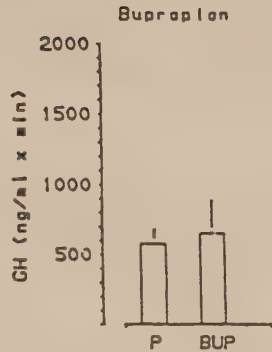
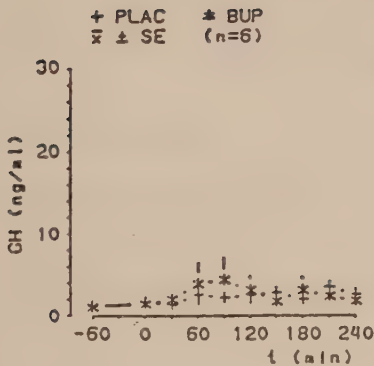
Bei allen Probanden liegen die GH-Werte vor Applikation auf Basalniveau. Nach Gabe von Placebo kommt es bei zwei Probanden zu unterschiedlichen Zeiten zu leichten Anstiegen (9.8 ng/ml bei t = 60 min; 8.0 ng/ml bei t = 150 min), nach Gabe von Bupropion 200 mg ebenfalls bei zwei Probanden (18.9 ng/ml bei t = 90 min; 11.3 ng/ml bei t = 180 min).

Mittelwertkurven:

Die mittleren GH-Werte liegen in beiden Untersuchungen während des gesamten Zeitraumes auf Basalniveau.

Flächenintegrale:

Die mittlere AUC nach Placebo ($575.7 \pm 113.8 \text{ ng/ml} \times 240 \text{ min}$) unterscheidet sich von der AUC nach Bupropion ($648.9 \pm 260.5 \text{ ng/ml} \times 240 \text{ min}$) statistisch nicht signifikant.



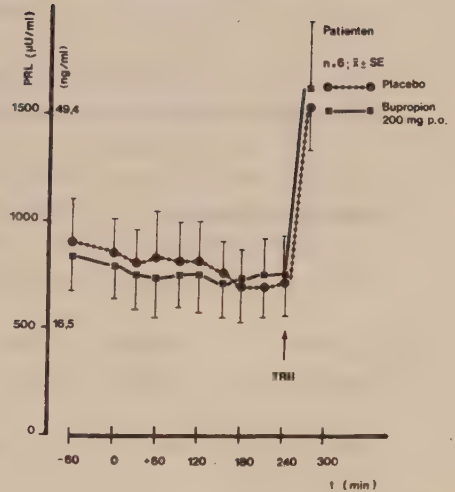
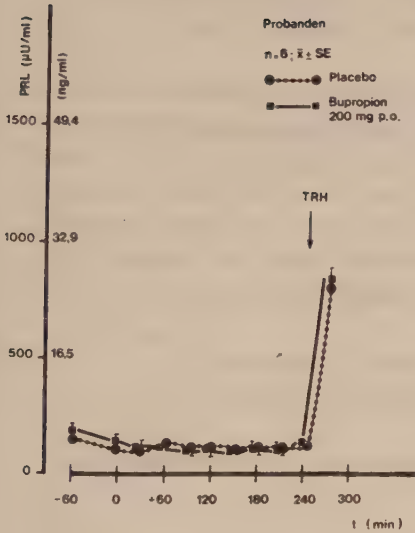
3.3 Prolactin

3.3.1 Probanden

Bei den Probanden kommt es sowohl nach Verabreichung von Placebo, wie auch von Bupropion zu einem tageszeitlich bedingten PRL-Abfall. Eine spezifische Wirkung auf diesen PRL-Abfall kann von Bupropion nicht gezeigt werden, es beeinflusst auch nicht den TRH-bedingten PRL-Anstieg bei Probanden.

3.3.2 Patienten

Bei Patienten, die eine neuroleptikabedingte Hyperprolactinämie haben, liegen die Ausgangswerte 5- bis 6mal höher als bei Probanden. Das Verlaufsprofil zeigt jedoch wie bei den Probanden einen leichten Abfall der PRL-Werte. Ein Unterschied zwischen Placebo und Bupropion wurde nicht gefunden. Die TRH-bedingte PRL-Stimulation wurde bei den Patienten durch Bupropion nicht beeinflusst.



Einzelwertkurven:

Bei den Placebo untersuchten Probanden kam es bei der Mehrzahl zu einem deutlichen PRL-Abfall vor Gabe der Untersuchungssubstanz (zwischen $t = -60$ und $t = 0$ min). Danach war die PRL-Konzentration weitgehend konstant.

Der gleiche Effekt konnte nach Bupropion 200 mg gesehen werden (Abb. 40).

Mittelwertkurven:

Hier sind während des gesamten Untersuchungszeitraumes keine Unterschiede zu erkennen.

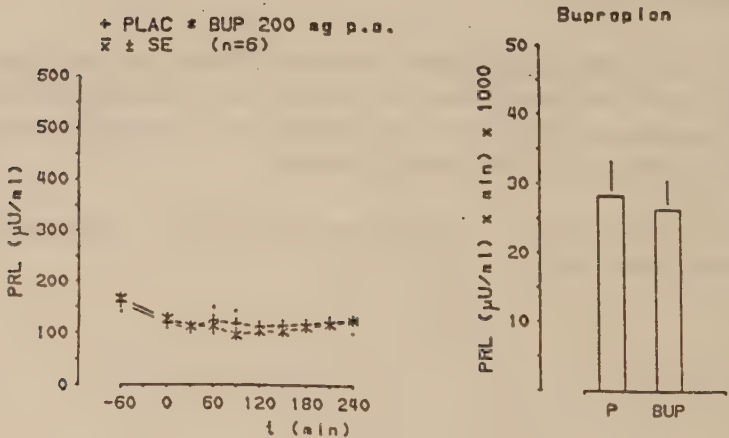
Placebo: 124.0 ± 29.9 uU/ml bei $t = 60$ min
Bupropion: 113.5 ± 15.8 uU/ml bei $t = 60$ min

Flächenintegrale:

Die mittleren AUCs sind vergleichbar:

Placebo: 28155.0 ± 5520.8 uU/ml $\times$ 240 min
Bupropion: 26293.3 ± 4459.6 uU/ml $\times$ 240 min

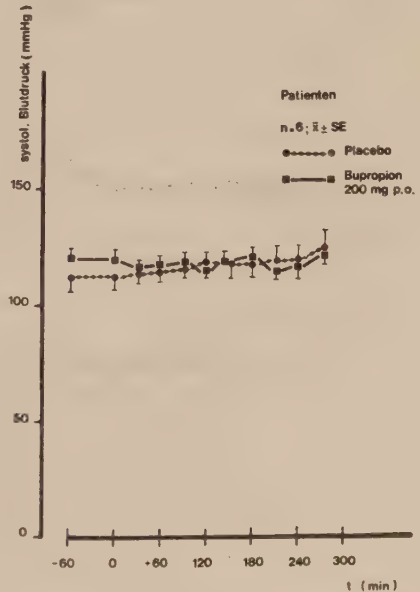
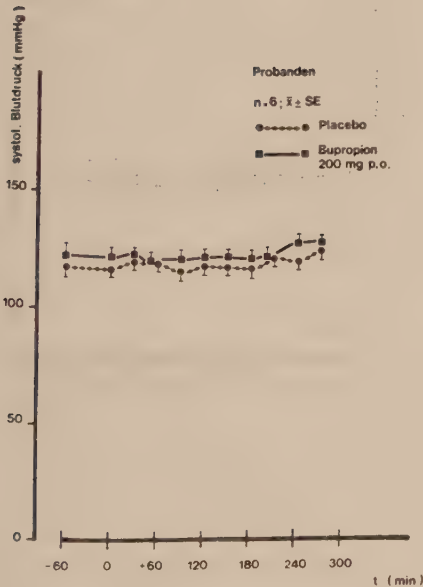
und unterscheiden sich im student-t-test statistisch nicht signifikant.



3.4 Klinische Parameter wie Herzfrequenz, EKG, Blutdruck und Blutzucker

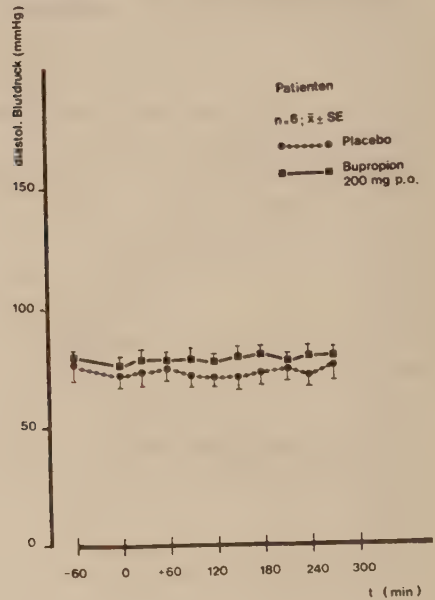
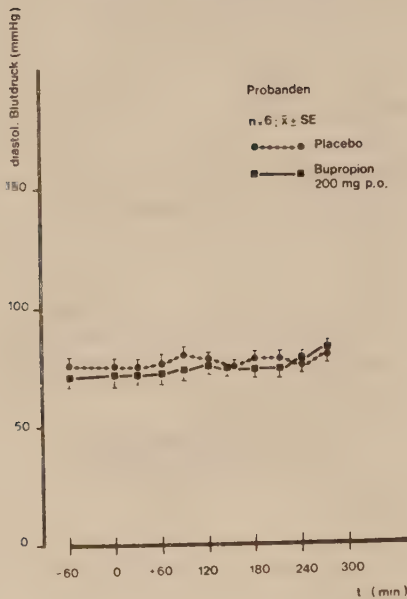
3.4.1 Systolischer Blutdruck

Unterschiedliche Ausgangsniveaus in den 4 Gruppen. Bei der Medikamentengabe sichtlich höher als nach Placebogabe. Es zeigt sich ein unterschiedliches Verlaufprofil des systolischen Blutdruckes in den 4 Gruppen, wobei allerdings die Gegenüberstellung der Verlaufprofile bei den Patienten - Probanden und nach Medikament - Placebo keine signifikanten Unterschiede ergibt.



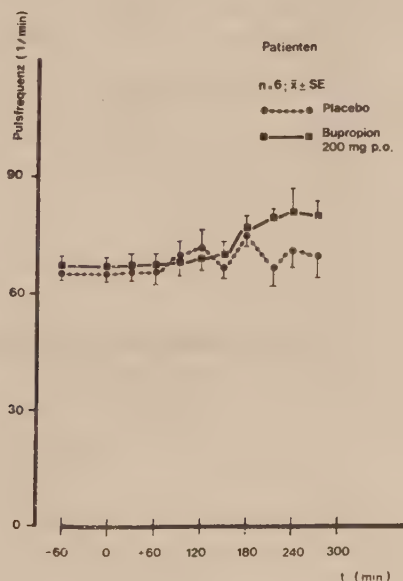
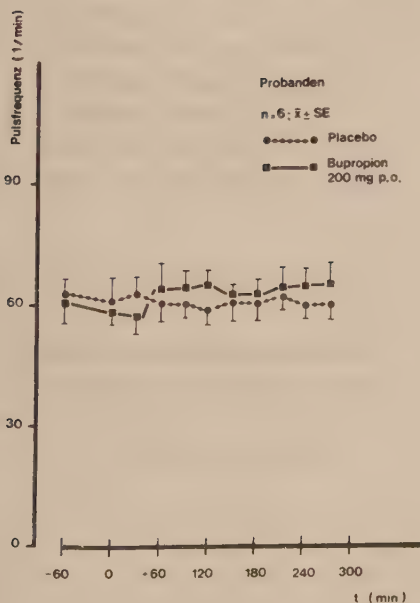
3.4.2 Diastolischer Blutdruck

Unterschiedliche Ausgangsniveaus in den 4 Gruppen, allerdings nur wenig relevant. Kein Unterschied in Verlauf bzw. zwischen den Gruppen.



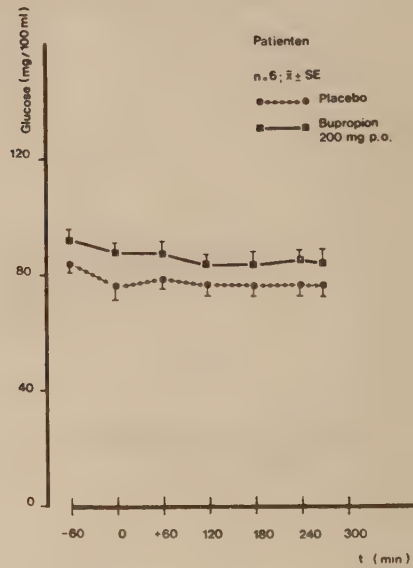
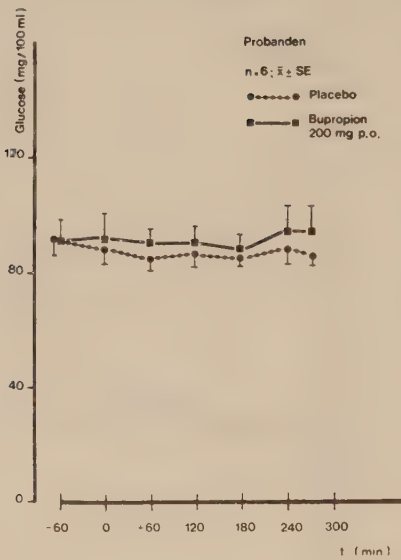
3.4.3 Pulsfrequenz

- Unterschiedliches Ausgangsniveau, allerdings klinisch wenig bedeutsam;
- Bei der Gegenüberstellung der Pulsfrequenz von Patienten und Probanden liegt die Pulsfrequenz bei den Patienten höher;
- Es besteht ein unterschiedliches Verlaufsprofil;
- Mit Medikamentengabe besteht eine signifikante Tendenz zu höheren Pulsraten;
- Verlaufsprofil bei Patienten und Probanden ist unterschiedlich.



3.4.4 Glucose

- Unterschiedliche Ausgangsniveaus, bei Probanden höher als bei Patienten, bei Medikamentengabe höher als nach Placebo;
- Die Werte der Probanden liegen höher als die der Patienten.



3.4.5 EKG

Die während der Versuche aufgezeichneten EKG's zeigten keine pathologischen Veränderungen.

3.5 Nebenwirkungen

3.5.1 Placebo - Probanden

Zwei der sechs Probanden gaben keinerlei Beschwerden an, 1 Proband gab bei +30 min Schwindel an, der sich aber bei +90 min wieder legte.

Ein Proband gab Mundtrockenheit bei +45 min an, die bis zum Versuchsende anhielt.

Bei einem Probanden traten in der dem Versuch folgenden Nacht starke Übelkeit, Schwindel, Tachykardie, Kollapsneigung und ein dumpfer Schmerz im Oberbauch auf. Die am nächsten Morgen durchgeführte Gastroskopie ergab keinen pathologischen Befund.

Ein Proband zeigte bei +30 min leichtes Frösteln und bei +120 min beginnende Müdigkeit.

3.5.2 Bupropion - Probanden

Drei Probanden gaben Mundtrockenheit bei +90 min, +180 min und bei Versuchsende an.

Ein Proband gab Schwindel bei +30 min an.

3.5.3 Placebo - Patienten

Zwei Patienten klagten über Mundtrockenheit.

3.5.4 Bupropion - Patienten

Drei Patienten klagten über Mundtrockenheit.

Ein Patient gab bei +180 min Schwindel an.

Ein Patient gab ca. 3 Stunden nach Versuchsende Erbrechen, Kopfschmerzen und Frösteln an.

4 Diskussion

Die Untersuchungsergebnisse dieser Studie zeigen, daß Bupropion bei guter Resorption keinen Einfluß auf die Sekretion von GH und PRL in einer Dosierung von 200 mg per os hat. Die Ergebnisse stimmen somit nur teilweise mit den Untersuchungen von STERN et al. (STERN, 1979) überein, lassen aber keine Rückschlüsse auf den Regelmechanismus der Substanz zu, wie es bei NF, DMI oder CI möglich war. Die GH-Antwort auf DMI führte zu weiteren Untersuchungen mit Rezeptor-Blockern und es konnte gezeigt werden, daß DMI, ein primär Noradalin - Wiederaufnahmehemmendes Antidepressivum, die GH-Sekretion beim Menschen mittels noradrenerger Neurone stimuliert, während Phentolamin, ein NA-Rezeptor-Blocker, die Sekretion von GH signifikant unterdrückt. Was die DA-Wiederaufnahmehemmende Wirkung von Bupropion betrifft, muß beachtet werden, daß L-Dopa beim Menschen zu einer GH-Stimulation führt und somit eine DA-bedingte GH-Stimulation beim Menschen stattfindet (SOROKO et al., 1977), die Dosierung 200 mg Bupropion, wie sie in unserer Studie vorgenommen wurde, jedoch nicht ausreicht, um eine signifikante GH-Stimulation zu erreichen.

Der fehlende Einfluß von Bupropion auf die PRL-Konzentration, der in dieser Studie gezeigt wurde, steht im Gegensatz zu den Untersuchungen, die STERN et al. (STERN et al. 1978) veröffentlicht haben. STERN berichtete damals von einem durch Bupropion bedingten PRL-Konzentrationsabfall. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß in der Untersuchung von STERN kein Vergleich mit Placebo vorgenommen wurde und daß der, eine Stunde nach Untersuchungsbeginn gemessene PRL-Abfall auch bei der hier durchgeführten Placebountersuchung nachweisbar war.

Dieser PRL-Anstieg ist ein rein tageszeitlich bedingter und kann nicht auf einen inhibitorischen Effekt von Bupropion zurückgeführt werden. Bestätigt wird unser Ergebnis durch die Untersuchungen von WHITEMANN et al., die in ihrer ebenfalls placobokontrollierten Studie keinen inhibitorischen Effekt von Bupropion nachweisen konnten (WHITEMANN et al., 1983). Bupropion hatte auch in dieser Dosierung keinen Einfluß auf die Neuroleptikabedingte Hyperprolactinämie. Abschließend kann gesagt werden, daß Bupropion in einer Dosierung von 200 mg per os keinen Einfluß auf die PRL-Sekretion hat. Ob eine Dosissteigerung von Bupropion ähnlich wie bei NF eine Verringerung der PRL-Konzentration, bewirkt muß noch weiter untersucht werden.

Die Nebenwirkungen bei den Probandenuntersuchungen sind im Anhang detailliert aufgeführt. Unseres Erachtens nach handelt es sich, vergleicht man die Nebenwirkungen unter Wellbatrin und Placebo, in den meisten Fällen um Nebenwirkungen, die unregelmäßig bei beiden Untersuchungen angegeben werden und somit nicht auf eine spezifische Wirkung des Präparates zurückzuführen sind. Dies gilt besonders für die von Proband 4a angegebenen Beschwerden, die nach der Verabreichung von Placebo auftraten. Bemerkenswert erscheint aber, daß 3 der 6 Probanden Mundtrockenheit angaben, die nach Verabreichung von Placebo nicht auftrat (2a, 3b, 6a). Des weiteren wird von 3 Probanden ein unangenehmes Wärme- bzw. Hitzegefühl einige Stunden nach Versuchsende angegeben, die mit einer allgemeinen Mißempfindung und mit einem allgemeinen Unwohlsein einhergehen (1b, 3b, 6a). Diese ganzen Beschwerden können im Zusammenhang mit der Verabreichung von Bupropion stehen; bei den anderen Beschwerden, die besonders nach TRH-Applikation auftraten, handelt es sich um Beschwerden, die von dieser Substanz hergeleitet werden können.

Die Nebenwirkungen, die von den Patienten bezüglich der Müdigkeit angegeben wurden, unterscheiden sich nicht von denen der Probanden nach Verabreichung von Placebo oder Verum. Mundtrockenheit wird von Patient 2a, 3a, 5a unter Placebo, 2b und 3b unter Verum, angegeben, so daß hier nicht angenommen werden kann, daß Wellbatrin die Mundtrockenheit bei den Patienten hervorruft. Lediglich von einem Patienten werden ca. 3 Stunden nach Beendigung der Untersuchung Kopfschmerzen, Frösteln und leichter Brechreiz angegeben, was unter Berücksichtigung der Angaben der Probanden möglicherweise auf eine Unverträglichkeit der Substanz etwa 6 bis 8 Stunden nach Einnahme hinweisen könnte. Weiter ist bemerkenswert, daß Patient 8a über Harnverhalten klagt, was allerdings unter dem Placeboversuch (8b) ebenfalls andeutungsweise auftritt, so daß auch hier kein eindeutiger Zusammenhang mit der Applikation des Medikaments entsteht. Die Beschwerden, die bei Proband 7 auftreten, sind sowohl nach Gabe von Verum als auch nach Gabe von Placebo vorhanden und stehen weitgehend in Zusammenhang mit der Grundmedikation des Patienten. Zusammenfassend zu den Nebenwirkungen läßt sich somit sagen, daß bei weiteren Untersuchungen einerseits auf die Mundtrockenheit und andererseits auf die allgemeine Verträglichkeit der Substanz 6 bis 8 Stunden nach Applikation geachtet werden sollte.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung von Bupropion (Wellbatrin), einem neuartigen Antidepressivum der Propiophenonklasse, auf die Sekretion von GH und PRL untersucht und der Frage nachgegangen, ob anhand der HVL-Hormonsekretion Rückschlüsse auf die Wirkung von Bupropion auf zentralnervöse Neurone möglich sind.

Es handelte sich um eine randomisierte Doppelblindstudie, in der 6 Probanden und 6 mit Neuroleptika vorbehandelte Patienten genau nach Plan einmal mit Placebo, einmal mit 200 mg Bupropion per os, behandelt wurden. Blut wurde in 30minütigem Abstand bis 240 min nach Applikation der Substanz entnommen, um Bupropion, GH, PRL und BZ-Werte zu messen. Obwohl Bupropion im Vergleich mit Placebo gut resorbiert wurde, konnte kein spezifischer Effekt der Substanz in der Dosierung von 200 mg, weder bei Probanden noch bei Patienten festgestellt werden. Wir konnten auch nicht den von STERN et al. nachgewiesenen PRL-Abfall nachweisen.

Literaturverzeichnis

ANSSEAU, M., DUOMONT, A., LEGROS, J. J.:

Clonidin and apomorphine test in primary depression: Evidences for a catecholamine deficiency, Neuro Endocrinology Letters vol 5, No 4, 169, 1983, Abstracts of the XIV th International Congress of Psycho-neuroendocrinology, New York, June (1983)

BARON-SHOPSIN, M. D., LAAKMANN, G.:

Psychopharmacol.
Bulletin Vol. 18, Nr. 1 (1982)

BESSER, G. M., PARKE, L., EDWARDS, C. R., FORSYTH, J. A.,
MC NEILLY, A. S.:

Galactorrhoea: successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by bromo-ergocryptine, British medical journal 3, 669 - 672 (1972)

BENKERT, O., LAAKMANN, G., SOUVATZOGLOU, A., V. WERDER, K.:

Missing indicator function of growth hormone and luteinizing hormone blood levels for dopamine and serotonin concentration in the human brain.
J. Neural. Transm. 34, 291 - 299 (1973)

BIVENS, C. H., LEOVITZ, H. E., FELDMANN, J. M.:

Inhibition of hypoglycemia - induced growth hormone secretion by the serotonin antagonists cyproheptadine and methysergide.
New Engl. J. Med. 289, 236 - 239 (1973)

BLACKARD, W. G., HEIDINGSFELDER, S. A.:

Adrenergic receptor control mechanisms for growth hormone secretion.
J. Clin. Invest. 47, 1407 - 1414
(1968)

BLACKARD, W. G., HUBBLE, G. J.:

Stimulatory effects of exogenous catecholamines on plasma HGH concentrations in presence of beta-adrenergic blockade. Metaboline, 19, 547 - 554 (1970)

BOYER, P., SCHAUB, C., GUELFI, J. D., PICHOT, P.:

Growth hormone response to clonidine test in depressive illness.
III. world congress of biological psychiatry, Stockholm (1981).

BOYD, A. E., LEOVITZ, PFEIFFER:

Stimulation of human GH-secretion by L-Dopa;
New J. Med 283 1425 - 1429 (1970)

BOYD, A. E., REICHLIN, S.

Neural control of Prolactin-Sekretion in Man
Psychoneuroendocrinology 3, 113 - 130 (1978)

BROWN, G. M., SEGGIE, J. A., CHAMBERS, J. W., PRAKAS, G. E.:

Psychoendocrinology and growth hormone: A review
Psychoneuroendocrinology 3, 131 - 153 (1978)

BROWN, M. G., LO. C. FRIEND, CHAMBERS, J. W.:

Neuropharmacology of Hypothalamic -
Pituitary Regulation in clinical
Neuroendocrinology,
Herausg.: TOLIS, G., LABRIE, F.,
MARTIN, J. B., NAFTOLIN, F.
Raven Press, New York, pp 47 - 81
(1980)

BROWN, W. A., VON WOERT, M. H., AMBANI, L. M.:

Effect of apomorphine on growth
hormone release in humans;
J. Clin. Endocr. Metab. 37, 463 -
465 (1973)

BARON-SHOPSIN:

Bupropions' prophylactic efficiency
in bipolar affective illness
J. Clin. Psychiatry 445 (sec 2)
163 - 169 (1983)

BURROW, G. N., DONABEDIAN, R. K., MAY, P. B., SPAULDING, S. W.:

TRH and dopamine interactions
affecting pituitary hormone secre-
tion
J. Clin. Endocrin. Metab. 45, 65 -
72 (1977)

BUTZ, R. F., WELCH, R. M., FINDLAY, J.W.A.:

The inhibition of neuronal dopamine
uptake in rats and mice by bupro-
pion.
Fed. Proc. 40 (1981)

CANNING, H., GOFF, D., LEACH, M. J., MILLER, A. A.,

TATESON, J. E. and WEATLEY, P. L.:

Br. J. Pharmacol. 66 (1) 104P -
105P (1979).

- CARLSSON, A., CORRODI, H., FUXE, K., HÖFKELT, T.:
Effect on some antidepressant drugs
on the depletion of intraneuronal
brain catecholamine stores caudal
by 4, alpha-dimethyl-meta-tryramine.
Europ. J. Pharmacol. 5, 367 (1969)
- CHECKLEY, S. A., SLADE, A. P., SHUR, E.:
Growth hormone and other responses
to clonidine in patients with
endogenous depression
Brit. J. Psychiat. 138, 51 - 55
(1981)
- CHECKLEY, S. A., CRAMMER, J. L.:
Hormone responses to methylampheta-
mine in depression, A new approach
to the noradrenaline depletion
hypothesis
Brit. J. Psychiat. 131, 582 - 586
(1977)
- CHECKLEY, S. A.:
Neuroendocrine test of monoamine
function in man
Psychological medicine (1980)
- CHOUINARD, G.:
Bupropion and amitriptyline in the
treatment of depressed patients
J. Clin. Psychiat. 44: 5 (Sec 2)
121 - 129 (1983)
- CLAMING, H., GOFT, D., LEACH et al.:
The involvement of dopamine in the
central actions of bupropion, a new
antidepressant
B. J. Pharmacol. 66; 104 - 105
(1979)

CLICK, S. M., ROTH, J., YALOW, R. S., BERSON, S. A.:
The Regulation of growth hormone
secretion
Recent Progr. Horm. Res. 21, 241 -
283 (1965)

COCCHI, D., SIL-AD, J., PANERCAI, A. A., LOCATELLI, V.,
MÜLLER, E. E.:

Effect of 5-hydroxytryptophan on
prolactin and growth hormone re-
lease in the infant rat: Evidence
for different neurotransmitter
mediation
Neuroendocrinology 24, 1 - 13
(1977)

COOKSSON, J. C., SILVERSTONE, T., REES, L.:

Plasma prolactin and growth hormone
levels in manic patients, treated
with pimozide
Brit. J. Psychiat. 140, 174 - 179
(1982)

EDDY, R. L., JONES, A. L., CHAKMAKJIAN, Z. H., SILVER-
THORNE, M. C.:

Effect of Levodopa (L-DOPA) on
human hypophyseal trophic hormone
release
J. Clin. Endocrinol. Metabol. 33,
709 - 712 (1971)

ELMER, A.:

Department of Pharmacology, George-
town University Medical College
Washington, D.C., USA, Weight gain
and sexual-Dysfunction during the
treatment of Depression
VII World congress of Psychiatry,
Wien (1983)

FABRE, LOUIS F., DAVID, M., MAC LENDON:

Double-Blind Placebo-controlled
study of Bupropion-hydrochloride in
the treatment of depressed patients
Current Therapeutic Research
Vol. 23, No. 3, Section 2 (1978)

FERRARI, C., CALDARA, P., BARBIERI, C., TESTORI, G. P.,
BENCO, R., FREZZI, R., CROSSIGNANI, R. M., RAMPINI, P.:

Central nervous system and
pituitary mechanism in dopaminergic
stimulation of growth hormone
release in woman
Neuroendocrinology 32 (4), 213 -
216 (1981)

FERRIS, P., MAXWELL, R., WHITE, H., BEAMAN, A. J. and
RUSSELL, A.:

Some neurochemical properties of a
novel antidepressant: Bupropion
hydrochloride,
Collegium internationale, Neuro-
Psychopharmacologicum 1978, Wien,
Abstracts

FRANTZ, A. G., KLEINBERG, D. L., NOEL, G. L., SULE, H. K.:

Effects of neuroleptics on the
secretion of prolactin and growth
hormone.

In: Endocrinology, excerpts medi-
cine, Proceedings of the Fourth
international Congress of Endo-
crinology, Washington DC, June
18 - 24, SEAR, R. O., EBLING, F. T.
G., HENDERSON T. W. (eds) American
Elsevier, pp. 144 - 149 (1972)

FRANTZ, A. G., KLEINBERG, D. L.:

Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood.

Science 170, 745 - 747 (1970)

GERHARDS, H. J., CARENZI, A., COSTA, E.:

Effect of normifensine on vector activity dopamine turnover rate and cyclic 3: 5 adenotone monophosphate Concentrations of rat

Pharmacol 286, 49 - 63 (1974)

GLASSMAN, A. H.:

M.D., Department of clinical Psychopharmacology New York, State Psychiatric Institute New York USA.

VII. World Congress of Psychiatry, Wien (1983)

GOODE, D. J., MANNING, A. A.:

Comparison of Bupropion alone and with haloperidol in schizo-affective Disorder, Depressed type

J. Clin. Psychiat. 44/7, 253 - 255 (1983)

HALL, H., ÖGREN, S. E.: Effects of antidepressant drug on different receptors in the rat brain

Europ. J. Pharmacol. 70, 393 - 407 (1981)

HANDWERGER, S., PLONK, J. W., LEOVITZ, H. E., BIVENS, C. H., FELDMANN, J. M.:

Failure of 5-hydroxytryptophan to stimulate prolactin and growth hormone secretion in man.

Horm. Metabol. Res. 7, 214 - 216 (1975)

HARPER, LÖFFLER, PETRIDES, WEISS:

Physiol. Chemie, Springer Verlag
Kap. 17: Hormone (1975).

HYTTEL, J.:

Citalopram-pharmacological profile
of a specific serotonin uptake
inhibitor with antidepressant
activity Pro. Neuropsychopharmacol
Biol. Psychiatry 6: 277 - 295
(1982)

IMURA, H., KATO, Y., IKEDA, M., YAWATA, M.:

Effect of adrenergic blocking or
stimulating agents on plasma growth
hormone, immunoreactive insulins and
blood free fatty acid levels in man
J. Clin. Invest. 50, 1069 - 1079
(1971)

IMURA, L. L., NAKAI, Y., YOSHIMI, T.:

Effects of 5-hydroxytryptophan
(5-HPT) on growth hormone and ACTH
release in man
J. Clin. Endocrinol. Metabol. 36,
204 - 206 (1973)

JONATHAN DAVIDSON, M. D.:

Department of Psychiatry, V. A.
Medical Center, Durham, North
Carolina USA
VII. World Congress of Psychiatry,
Wien (1983)

KATO, Y., NAKAI, Y., IMURA, H., CHIHARA, M., OHGO, S.:

Effect of 5-hydroxytryptophan on
plasma levels in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38,
695 - 697 (1974)

KOLON, M., LAMMINANSTRA, R., KANGAS, L., DAHLSTRÖM, S.:

The effect of methysergide, pimozide and sodium valporate on the diazepam stimulated growth hormone secretion in man.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 48, 119 - 122 (1979)

LAAKMANN, G., BENKERT, O., NEULINGER, E., WERDER, K. von, ERHARDT, F.:

Beeinflussung der Hypophysen-Vorderlappen-Hormon-Sekretion nach akuter und chronischer Gabe von Desopramin.

Arzneim-Forsch/Drug Res 28: 1292 - 1294 (1978)

LAAKMANN, G.:

Beeinflussung d. Hypophysenvorderlappenhormonsekretion durch Antidepressiva bei gesunden Probanden, neurotisch und endogen depressiven Patienten

Der Nervenarzt 51: 725 - 732 (1980)

LAAKMANN, G., SCHUMACHER, G., BENKERT, O., VON WERDER, K.:

Stimulation of growth secretion by desimipramine and clorimipramin in man.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 44, 5: 1010 - 1013 (1977)

LAAKMANN, G., SCHOEN, H. W., BLASCHKE, D., WITTMANN, M.:

Dose-dependent growth hormone, prolactin and cortisol stimulation after i.v. application of desimipramine in humans

Psychoendocrinology 10: 83 - 93 (1985)

LAAKMANN, G., SCHOEN, H. W., WEISS, A., WITTMANN, M.,
MEISSNER, R.: Effects of receptor blockers (Methysergide, Propranol, Phentolamine, Yohimbine and Processing on the desimipramine induced pituitary hormone stimulation in humans, Part II Prolactin (in press)

LAL, S., LA VEGA et al.:

Effect of apomorphine on growth hormones, prolactin. LH u. FSH levels in human serums.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 37, 719 - 724 (1973)

LAL, S., GUYDA, H., BIKADOROFF, S.:

Effect of Methysergide and pimozide on cypomorphine induced growth hormone secretion in man.
J. Clin. Endocrin. Metab. 44, 766 - 775 (1977)

LAL, S., TOLIS G., MARTIN, J. B., BROWN, G. M., GUYDA, H.:
Effect of clonidine on growth hormone, prolactin, lutonizing hormones, follicle stimulating hormone and thyreoid-Stimulation hormone in the serum of normal man.
J. Clin. Endocrin. Metab. 41, 827 - 832 (1975)

LANGER, G., SACHAR, E. J., HALPERN, F. S., GRUEN, P. H.,
SOLOMON, M.: The prolactin response to neuroleptic drugs, A test of dopaminergic blockade: neuroendocrine Studies in normal men.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 45, 996 - 1006 (1977)

LANGER, G., SACHAR, E. J., HALPERN, F. S.:

Effect of dopamine and neuroleptics on plasma growth hormone and prolactin in normal men.

Psychoendocrinology 3, 165 - 169 (1978)

LANCRANJAN, J. POZO, E., OHNHAUS, E.:

Inhibitory effect of guanfacine a central α -agonist on PRL-Secretion, stimulated by induced hypoglycaemia, Journal of clinical endocrinology and med. 47: 671 - 674 (1978)

LEEBAW, W. F., LEE, L. A., WOOLF, P. D.:

Dopamine affects basal and augmented pituitary hormone secretion.

S. Clin. Endocrinol. Metab. 47, 480 - 487 (1978)

LEBLANC, H., LACHELIN, G. C. L., ABU-FADIE, S., YEN, S. C.:

Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in men.

J. Clin. Endocrin. Metab. 43, 668 - 674 (1976)

LIDBRINK, P., JONSSON, G., FUXE, K.:

The effect of imipramine like drugs and antihistamine drugs on uptake mechanisms on the central nor-adrenaline and 5-hydroxytryptamine neurons

Neuropharmacol. 10: 521 - 536 (1971)

MAC-INDOLE, J. H., TURKINGTON, R. W.:

Stimulation of prolactin secretion
by intravenous infusion of l-trypto-
phan

J. Clin. Invest. 52, 1972 - 1978
(1972)

MARTIN, J. B., REICHLIN, S., BROWN, G. M.:

Clinical endocrinology, Davis,
Philadelphia, 129 (1977)

MATTUSSEK, N., ACKENHEIL, M., HIPPIUS, H., MÜLLER, F.,
SCHROEDER H.-TH., SCHULTES, H., WASILEWSKI, B.:

Effect of clonidine in growth
hormone release in psychiatric
patients and controls

Psychiatry Research 2, 25 - 36
(1980)

MEITES, J.:

Hypothalamic control of prolactin
secretion

In: WOLSTENHOLME, G. E. W., GLUGHS
J. (eds.):

Lactogenic hormones, Churchill
Livingstone, Edinburgh, London
(1972)

MENDELSON, W. B., JACOBS, L. S., REICHMANN, J. D., OTHMER,
E., GYER, P. E., TRIVEDI, B., DANGHADAY, W. H.:

Methysergide: Suppression of sleep
induced prolactin secretion and
enhancement of sleep-related growth
hormone secretion

J. Clin. Invest. 56, 690 - 697
(1975)

- MENDELSON, W. B., LAMMINANSTRA, R., KANGAS, L., DAHLSTROM, S.:
The effect of Methysergide, pimo-
zide and sodium valporate on the
diazepam-stimulated growth hormone
secretion in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 48,
119 - 122 (1979)
- MÜLLER, CAVAGNINI:
Slight effects of L-Tryptophan on
GH-release in normal human sub-
jects.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 39, 1 -
5 (1974)
- NAKAI, Y., IMURA, H., SAKURAI, H., KURAHACHI, H., YOSHIMI,
T.:
Effect of cyproheptadine on human
growth hormone secretion
J. Clin. Endocrinol. Metab. 38,
446 - 449 (1974)
- NAKAI, Y., IMURA, H.:
Effect of adrenergic blocking
agents on plasma growth hormone
response to 5-HPT in man.
Endocrinol. Japan. 21 (6), 493 -
497 (1974)
- PECK, A. W., BYE, C. E., CLUBLEY, M., HENSON, T., RIDDING-
RON, C.:
A comparison of bupropion hydro-
chloride with dexamphetamine and
amitryptiline in healthy subjects.
Br. J. clin. Pharmacol. (1978)
- SCHACHT, U., LEVEN, M., MÄCHER, G.:
Studies on brain metabolism of
biogenic amines.
Br. J. Clin. Pharmacol. 4, 77
(1977)

- SCHILD-KRAUT, J. J.: Neuropsychopharmacology and the effective disorders
Little, Brown and Co., Boston 1970
- SMYTHE, COMPTON, LAZARUS:
Serotonergic control of human GH-Secretion, the action of L-dopa and bromoergocryptine
Excerpta media Amsterdam (1976)
- SOROKO, F., MEHTA, N. B., GARVEY, M., RAHO, J.:
Fed. Proc. 29(2), 981 (1970)
- SOROKO, F. E., MAXWELL, R. A.:
Fed. Proc. 37 (3), 481 (1978)
- SOROKO, F. E., MEHTA, N. B., MAXWELL, R. A., FERRIS, R. M., SCHROEDER, D. D.:
Bupropion hydrochloride a novel antidepressant
J. Pharm. Pharmacol 1978
- STARKE, K.:
Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems.
Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol. 77: 1 - 124 (1977)
- STARKE, K.:
Neues Prinzip in der Neuropharmakologie:
Präsynapt. Rezeptoren: Dt. Apotheker 2 TG 119: 1369 (1979)
- STARKE, K., REIMANN, W., ZUMSTEIN, A., HERTTING, G.:
Effect of dopamine receptor agonists and antagonists on release of dopamine in the rabbit
Arch. Pharmacol 305: 27 - 36 (1978)

STERN, W. C.: Bupropion and nomifensine:
Nontricyclic antidepressant drugs
that effect dopaminergic neurons in
the brain.
Presented to the American Chemical
Society, Atlanta GA 1980

STERN, W. C., ROBERS, J., FANG, V., MELTZER, H.:
Influence of bupropion HCL (Well-
batrin), a novel antidepressant, on
plasma levels of prolactin and
growth hormone in man and rat
Life Sciences 25, 1717 - 1724
(1979)

TURKINGTON, R. W.: Prolactin secretion in patients
treated with various drugs arch
Intern. Med. 130: 345 - 349 (1972)

TURKINGTON, R. W.: Serum prolactin levels in patients
with gynecomastia
J. Clin. Endocrinol. 34 (1): 62 -
66

THORNER, M. O., RYAN, S. M., WASS, J. A. H., JONES, A.,
VONLENT, J. P., WILLIAMS, S., BESSER, G. M.:
Effect of the dopamine agonist
lergotrilmesylate on circulating
anterior pituitary hormones in men.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 47,
372 - 378 (1978)

VERDE, G., OPPIZZI, G., COLUSSI, G., CREMASCOLI, G.,
BOTALLA, L., MÜLLER, E. E., SILVESTRINI, R., CHIODINI, P.
G., LIUZZI, A.: Effect of dopamine infusion on
plasma levels of growth hormone in
normal subjects and in acromegalic
patients

Clin. Endocrinol. 5, 419 - 423
(1976)

VINIK, A., JOUBERT, S. M.:

Growth hormone-adrenergic relationship.

Life Science 9, 441 - 546 (1970)

WALDMEIER, P.:

Neurobiochemische Wirkungen antidepressiver Substanzen

In: LANGER, G., HEIMANN, H. (Eds) Psychopharmaka.

Springer, Wien, New York pp 65 - 81
(1983)

WHITEMANN, P. D., PECK, A. W., FOWLE, A. S. E., AMITH, R. R.:

Failure of bupropion to affect prolactin on growth hormone in men.
J. Clin. Psychiatry 44: 209 - 210
(1983)

WIRZ-JUSTICE, A., PÜHRINGER, W., LACOSTE, V., GRAW, P., GASTPAR, M.:

Intravenous L-5-hydroxytryptophan in normal subjects: an interdisciplinary precursor loading study.
Pharmacopsychiatry 9, 272 - 288
(1976)

WOOLF, R. D., LEE, L.: Effect of serotonin precursor on pituitary hormone secretion.

J. Clin. Endocrinol. Meta. 45, 123 - 133 (1977)

ZUNG, W. W. K.:

Review of placebocontrolled trials with bupropion.

J. Clin. Psychiatry 44: 5 (sec 2)
104 - 114 (1983)

A N H A N G

A N H A N G

Nebenwirkungen

aus den Versuchsprotokollen der Wellbatrinstudie.

I. Probanden - Placebo:

We 1a: Keine Beschwerden während des ganzen Tages + 240 min. THR-Stimulationstest: Proband verärgert, über die lange Versuchsdauer. Nach 10 Minuten hat sich der Proband wieder beruhigt.

We 2b: Keine Nebenwirkungen während des ganzen Versuches. Bei +240 min. durch TRH-Stim.-Test Druck auf Blase, Wärmegefühl für ca. 3 Minuten.

We 3a: + 30 Proband fühlt sich schwindlig
+ 60 Schwindelgefühl ist nicht mehr vorhanden
+ 120 Proband fühlt sich frisch
+ 240 durch TRH-Test Druck auf Blase, Hitzegefühl für ca. 5 min.

We 4a: + 30 beginnende leichte Müdigkeit, die sich nach 1 1/2 Std. = + 120 wieder gebessert hat
+ 240 durch TRH-Test leichte Übelkeit, Wärmegefühl und Schwindel für ca. 4 Minuten.
16 Std. nach Beendigung des Versuches wacht der Proband durch starke Übelkeit, Schwindel, Tachykardie, Schwitzen, Kollapsneigung und dumpfen Schmerz im Oberbauch auf. Proband führt alle Beschwerden auf Wellbatrin zurück.
23 Stunden nach Versuchsende (= 12³⁰ Uhr des nächsten Tages) bemerkt der Proband Teerstühle.

Ca. 27 Stunden nach Versuchsende haben sich alle Beschwerden gebessert. Die durchgeführten Laboruntersuchungen und die Gastroskopie ergaben keinen pathologischen Befund.

We 5b: Ab + 30 trockener Mund, hält bis + 270 = Versuchsende an.
Sonst keine Beschwerden.

We 6b: + 90 Proband fröstelt für ca. 10 Minuten
+ 180 beginnende leichte Müdigkeit, die bei + 240 zunimmt und bis + 270 anhält.
Dauer ca. 2 Stunden.

II. Probanden - Bupropion:

- We 1b: + 30 leichte Müdigkeit, Einschränkung der Konzentration, nach Öffnen des Fensters für ca. 15 Minuten bessern sich die Kopfschmerzen, Einschränkung der Konzentration hält bis + 270 an.
+ 240 TRH-Stim.-Test: Wärmegefühl für ca. 4 Min.
- We 2a: Von + 115 bis 180 = 65 Minuten leichte Kopfschmerzen. Ab + 195 = 3 1/4 Std. nach Medikation verschlimmern sich die Kopfschmerzen wieder und halten bis zum Versuchsende an. Bei Beendigung des Versuchs fühlt sich der Proband schwach, hat schlaffes Gefühl in den Händen, grobe Kraft jedoch vorhanden.
+ 90 Proband gibt Mundtrockenheit an, ca. 5 Std. nach Beendigung des Versuchs gibt Proband verstärktes Schwitzen, Tachykardie an, die Beschwerden halten ca. 6 Stunden an.
Mundtrockenheit hält von + 90 min bis zum Schlafengehen = 23 Stunden an.
Ca. 5 Stunden nach Versuchsende fühlt sich Proband immer noch schlaff und matt, empfindet es jedoch als angenehm.
- We 3b: Proband ist schon bei Versuchsbeginn etwas müde.
+ 30 leichtes Schwindelgefühl, das 25 Min. anhält, Sodbrennen,
+ 60 Sodbrennen vorbei.
+ 210 Schwindel und Mundtrockenheit für ca. 30 Minuten.
+ 240 durch TRH-Stim-Test Druck auf Blase, kurzes Kälte- dann Hitzegefühl für 5 Min.

We 4b: + 90 leichte Müdigkeit, die bis + 270 anhält,
sonst keine Beschwerden.

We 5a: + 45 leichte Müdigkeit, die nach 75 Minuten
wieder vorbei ist, sonst keine Beschwerden.

We 6a: + 60 Proband fühlt sich sehr wach.
+ 270 Proband klagt über Mundtrockenheit.
15 Minuten nach Beendigung des Versuches treten
Kopfschmerzen auf, die 5 Stunden anhalten, Miß-
empfinden und Hitzegefühl dauern ca. 10 Stunden
an.

III. Patienten - Placebo:

We P 2a: Bei Beginn des Versuchs ist der Patient sehr redefreudig, aufgeschlossen, sehr kooperativ. Sein Verhalten hält den ganzen Versuchstag über an.

Bei + 60 klagt der Patient über Mundtrockenheit, die bis + 270 anhält.

Ansonsten gibt er keine Beschwerden an.

We P 3a: Bei Zeitpunkt 0 = Medikation gibt der Patient Mundtrockenheit an, die bis + 210 anhält.

Von + 90 bis + 270 Müdigkeit.

+ 240 durch TRH-Stim-Test Wärmegefühl und Brechreiz für ca. 5 Minuten.

+ 270 Patient fühlt sich für ca. 5 Min. schwindlig.

We P 4b: Patient fühlt sich bei Versuchsbeginn entspannt.

+ 30 leichte Müdigkeit tritt auf, die bis

+ 270 anhält.

+ 240 durch TRH-Stim-Test Druckgefühl auf Bauch und Blase für 5 Minuten.

We P 5a: + 60 Patient wird müde, Müdigkeit dauert bis + 270 an.

Zwischendurch häufig Mundtrockenheit, keine bestimmten Zeitangaben möglich.

We P 7b: + 90 Patient hat Angst.

+ 95 beginnender mittelschlägiger Tremor, der um + 150 besser wird, Patient wird ruhiger.

+ 210 leichter Rigor, hält bis Versuchsende an, zunehmender mittelschlägiger Tremor, Versuch muß bei + 260 abgebrochen werden. Insgesamt ähnliche Beschwerden bezüglich Parkinsonoids wie beim 1. Versuch.

We P 8b: + 20 Patient ist 3 Minuten eingeschlagen.

(6b) Müdigkeit hält bis + 180 an, danach fühlt er sich sehr wach. Ansonsten keine Beschwerden.

Bei + 210 will der Patient Wasser lassen, fürchtet, nicht urinieren zu können, kann jedoch nach 2 Minuten.

IV. Patienten - Wellbatrin:

- We P 1a: Bei Beginn des Versuchs besteht leichte Müdigkeit, die bis + 270 (Versuchsende) anhält.
Ab + 30 Mundtrockenheit, die ebenfalls bis + 270 anhält.
+ 240 TRH-Stim.-Test: Übelkeit, Kopfschmerz, flaues Gefühl für ca. 3 Minuten.
Bei Versuchsende (+ 270) fühlt sich der Patient gut, gibt keine Nebenwirkungen an. 3 Stunden nach Versuchsende angeblich Kopfschmerzen, Frösteln und Erbrechen für ca. 2 Stunden. Patient lehnt Teilnahme am 2. Untersuchungstag ab, da er aus Klinik entlassen wird.
- We P 2b: Bei Versuchsbeginn ist der Patient in depressiver Stimmung.
+ 60 beginnende Müdigkeit und Mundtrockenheit, die bis zum Schluß des Versuchs (+ 270) anhalten.
- We P 3b: Patient gibt bei Beginn des Versuchs Mundtrockenheit an, er sieht sehr blaß aus.
+ 90 Patient schreckt oft auf, hat unangenehme Gedanken. Dieser Zustand dauert 1 Stunde, bei + 150 sind die bösen Gedanken weg.
+ 120 Patient wird müde. Müdigkeit hält bis zum Schluß an.
+ 180 Patient ist schwindlig, fühlt sich berauscht, lallt und lacht häufig vor sich hin. Dauer ca. 30 Minuten.
+ 210 kein Schwindel mehr.
+ 240 durch TRH-Stim.-Test Patient ist berauscht, hat Druck im Kopf und Brechreiz für 15 Minuten.
+ 270 Patient fühlt sich gut, er ist lediglich noch etwas schwindlig.

We P 4a: + 115 zunehmende Müdigkeit, die bis zum Ende des Versuchs anhält.

Patient spricht nicht viel, gibt keine Veränderungen an, kann auch nicht sagen, ob Müdigkeit vom Medikament kommt oder nicht. Patient ist sehr ungeduldig, kann das Versuchsende kaum erwarten.

We P 5b: + 180 Patient wird sehr müde, Müdigkeit besteht bei Versuchsende immer noch.

+ 240 durch RH-Stim.-Test Druckgefühl auf Kopf und Ohren für 4 Minuten.

We P 6a: - 30 Patient fühlt sich unruhig.

- 15 aufkommende Übelkeit, Patient bekommt ein Glas Wasser, daraufhin wird Übelkeit besser.

- 10 Versuch wird für 1 Stunde unterbrochen, Patient besteht darauf. Er erklärt sich dann wieder bereit, die Untersuchung weiter mit durchzuführen und gibt bei

+ 75 Übelkeit und Magenbeschwerden für ca. 10 Minuten an.

Bei + 120 wird die Untersuchung endgültig abgebrochen, da der Patient erneut den Abbruch der Untersuchung verlangt. Zu diesem Untersuchungsablauf ist zu bemerken, daß der Patient der ganzen Untersuchung sehr ambivalent gegenüberstand. Er willigte anfangs ein, wollte die Untersuchung durchführen, entschied sich dann dagegen und willigte erneut in die Fortsetzung der Untersuchung ein. Die sich auch hierin abzeichnende Ambivalenz des Patienten war sehr stark und ist im Rahmen seiner Erkrankung zu sehen. Eine Beeinflussung durch das Medikament wird nicht angenommen.

- We P 7a: - 60 Patient ist müde, möchte schlafen.
+ - 0 Patient fühlt sich wohl und wach.
+ 210 bis 270 mittelschlägiger Tremor, zunehmender Rigor.
+ 270 RR und Puls nicht meßbar durch Rigor und Tremor. Leichtes Parkinsonoid mit einer Einschränkung der Extremitätenmotorik bestand schon vor Untersuchungsbeginn. Nach Beendigung der Untersuchung wird dem Patienten 1 Ampulle Akineton i.v. injiziert. Nach ca. 1 Stunde bessert sich die Parkinsonoidsymptomatik. Während dieser Zeit sitzt der Patient vorwiegend starr auf seinem Stuhl und spricht einige unzusammenhängende Sätze.
- We P 8a: + 20 leichte Kopfschmerzen, die 10 Minuten anhalten.
+ 120 beginnende Müdigkeit, die bis + 270 anhält.
+ 210 Patient muß Wasserlassen, hat jedoch Harnverhalten.
+ 270 Patient fühlt sich wohl, unverändert zur Ausgangssituation. Kann am frühen Nachmittag urinieren.

7.2

Tabellen

ZEITPUNKT (min)	BUPROPION PATIENTEN	BUPROPION PROBANDEN	PLACEBO PATIENTEN	PLACEBO PROBANDEN
Vorwert	6,04 + 6,24	1,49 + 1,12	4,08 + 5,30	1,38 + 0,49
30	7,39 + 11,27	2,03 + 2,00	5,80 + 12,01	1,37 + 0,61
60	5,72 + 5,34	4,30 + 7,34	5,22 + 6,00	2,54 + 3,59
90	2,92 + 2,80	4,87 + 7,90	5,55 + 7,79	2,23 + 2,61
120	0,95 + 0,07	3,40 + 4,79	7,30 + 9,44	2,40 + 2,35
150	0,78 + 0,48	1,88 + 1,39	3,52 + 3,18	2,68 + 2,78
180	1,88 + 3,26	3,38 + 4,52	1,75 + 1,06	2,03 + 1,06
210	3,15 + 5,06	2,35 + 2,78	4,75 + 8,27	3,44 + 2,98
240	9,29 + 10,80	1,39 + 0,80	7,18 + 7,01	2,59 + 1,78
270	8,61 + 11,31	1,16 + 0,26	4,79 + 5,71	1,67 + 0,32

Tab.: Wachstumshormon-Spiegel
(Angaben in ng; Werte = Mittelwerte + Standardabweichung)

ZEITPUNKT (min)	BUPROPION PATIENTEN	BUPROPION PROBANDEN	PLACEBO PATIENTEN	PLACEBO PROBANDEN
Vorwert	823,4 ± 373,7	145,7 ± 60,3	885,9 ± 422,6	137,4 ± 47,0
30	761,5 ± 381,5	111,7 ± 46,1	804,8 ± 380,2	108,7 ± 47,6
60	734,0 ± 353,5	115,5 ± 38,7	889,0 ± 459,3	124,0 ± 73,2
90	761,2 ± 377,5	96,0 ± 31,0	897,3 ± 352,9	117,7 ± 68,2
120	747,5 ± 372,9	103,5 ± 39,8	825,3 ± 455,3	113,7 ± 61,6
150	730,2 ± 382,7	103,6 ± 50,9	754,7 ± 390,2	115,7 ± 48,3
180	715,5 ± 369,6	112,5 ± 55,7	703,0 ± 369,2	118,3 ± 58,1
210	765,7 ± 402,1	118,0 ± 63,0	714,8 ± 379,6	123,0 ± 53,9
240	735,3 ± 356,8	126,2 ± 68,1	728,3 ± 400,6	125,8 ± 51,4
270	1639,0 ± 758,2	849,2 ± 132,1	1648,7 ± 621,9	828,7 ± 75,9

Tab.: Prolactin-Spiegel

(Angaben in µu; Werte = Mittelwerte ± Standardabweichung)

ZEITPUNKT (min)	BUPROPION PATIENTEN	BUPROPION PROBANDEN	PLACEBO PATIENTEN	PLACEBO PROBANDEN
Vorwert	77,1 ± 6,4	71,6 ± 9,8	74,2 ± 11,6	75,4 ± 6,4
30	79,2 ± 4,9	73,3 ± 13,3	73,3 ± 13,6	75,8 ± 7,6
60	79,2 ± 5,8	73,3 ± 12,1	74,2 ± 13,6	78,3 ± 8,2
90	77,5 ± 6,1	74,2 ± 10,2	72,5 ± 8,8	80,8 ± 7,6
120	77,5 ± 4,2	75,8 ± 10,7	70,8 ± 9,2	78,3 ± 6,1
150	80,0 ± 6,3	73,3 ± 8,8	70,0 ± 11,2	75,8 ± 4,9
180	80,0 ± 4,9	72,5 ± 6,9	71,7 ± 10,3	79,2 ± 9,2
210	78,3 ± 2,6	71,7 ± 7,5	74,2 ± 11,1	78,3 ± 6,8
240	80,0 ± 5,5	78,3 ± 8,2	70,8 ± 10,2	76,7 ± 4,1
270	80,8 ± 5,8	81,7 ± 7,5	75,8 ± 15,6	80,8 ± 4,9

Tab.: Diastolischer Blutdruck
(Angaben in mmHg; Werte = Mittelwerte ± Standardabweichung)

ZEITPUNKT (min)	BUPROPION PATIENTEN	BUPROPION PROBANDEN	PLACEBO PATIENTEN	PLACEBO PROBANDEN
Vorwert	119,6 ± 7,5	119,6 ± 5,3	111,7 ± 10,7	115,8 ± 4,1
30	115,0 ± 8,9	120,0 ± 7,1	114,2 ± 11,1	118,3 ± 6,8
60	116,7 ± 11,7	117,5 ± 5,2	115,8 ± 13,2	118,3 ± 6,8
90	115,0 ± 10,9	116,7 ± 6,8	116,7 ± 7,5	114,2 ± 6,6
120	115,0 ± 8,9	117,5 ± 6,1	117,5 ± 8,2	117,5 ± 6,9
150	119,2 ± 7,4	115,8 ± 5,8	119,2 ± 15,0	115,0 ± 5,5
180	120,0 ± 7,1	115,8 ± 10,2	116,7 ± 11,7	115,0 ± 8,4
210	115,8 ± 3,8	117,5 ± 7,6	119,2 ± 15,6	120,8 ± 8,6
240	115,0 ± 10,0	124,2 ± 11,1	119,2 ± 19,0	117,5 ± 6,1
270	120,8 ± 7,4	123,3 ± 4,1	124,2 ± 20,6	123,3 ± 7,5

Tab.: Systolischer Blutdruck

(Angaben in mmHg; Werte = Mittelwerte ± Standardabweichung)

ZEITPUNKT (min)	BUPROPION PATIENTEN	BUPROPION PROBANDEN	PLACEBO PATIENTEN	PLACEBO PROBANDEN
Vorwert	89,9 ± 8,0	91,7 ± 20,2	81,8 ± 6,6	89,8 ± 10,1
60	87,2 ± 7,1	89,3 ± 13,1	79,0 ± 7,8	86,5 ± 8,8
120	84,5 ± 7,4	91,5 ± 13,2	77,5 ± 8,1	87,3 ± 9,8
180	85,8 ± 13,4	88,5 ± 10,7	76,7 ± 6,9	85,5 ± 6,5
240	84,2 ± 9,5	95,8 ± 22,3	76,7 ± 7,5	89,5 ± 13,0
270	85,3 ± 9,5	99,0 ± 23,5	76,2 ± 8,1	85,3 ± 6,4

Tab.: Blutglucose

(Angaben in mg/100 ml; Werte = Mittelwerte ± Standardabweichung)

ZEITPUNKT (min)	BUPROPION PATIENTEN	BUPROPION PROBANDEN	PLACEBO PATIENTEN	PLACEBO PROBANDEN
Vorwert	66,3 ± 7,4	61,6 ± 15,6	64,8 ± 6,3	63,8 ± 11,5
30	66,3 ± 10,3	56,7 ± 10,4	65,3 ± 7,8	63,5 ± 14,6
60	67,2 ± 10,	64,8 ± 12,4	66,7 ± 9,4	60,7 ± 11,7
90	69,5 ± 11,5	63,7 ± 8,8	70,2 ± 11,5	59,7 ± 10,4
120	69,0 ± 9,3	64,7 ± 12,2	71,5 ± 9,8	58,3 ± 8,0
150	70,8 ± 8,2	62,3 ± 9,9	66,7 ± 6,0	61,2 ± 14,3
180	74,5 ± 7,1	63,5 ± 9,4	73,0 ± 7,8	59,7 ± 10,4
210	79,0 ± 6,9	65,7 ± 15,2	67,8 ± 10,4	61,2 ± 9,2
240	81,2 ± 15,4	65,7 ± 15,3	72,5 ± 9,4	60,2 ± 10,9
270	78,3 ± 9,7	66,7 ± 11,8	75,3 ± 13,2	60,2 ± 9,2

Tab.: Pulsfrequenz
(Angaben in 1/min; Werte = Mittelwerte ± Standardabweichung)

Herrn Dr. G. Laakmann danke ich für die Überlassung des Themas und die Betreuung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Herrn Prof. Dr. H. Hippius danke ich für die Übernahme des Referates.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. K. Werder für die Laboruntersuchungen.

Weiterhin danke ich noch Herrn Dr. Zwingers und Herrn Dr. Mittlmeier für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

8 Lebenslauf

Name: Ingrid Hofmann, geb. Matl

geb.: 24.7.51 in Geislingen/Steige

Vater: Leo Ernst Matl, Betriebswirt

Mutter: Hermine Matl, geb. Ullrich

Schulbildung: 1958 - 1962 Volksschule Hürben
 1962 - 1963 Volksschule Waging
 1963 - 1971 Chiemgau-Gymnasium
 Traunstein
 1971 - 1972 Ludwig-Thoma-Gymnasium
 Prien

Studium: 1972 - 1977 Chemie, LMU München
 1977 - 1983 Medizin, LMU München

Staatsexamen: München 1983

Berufstätigkeit: Assistenzärztin in einer Orthopädischen
 Praxis seit 1.11.1983

Seit 15.12.1976 mit Dr. med. Hans-Jörg Hofmann
 verheiratet.

5.3.1980 Geburt des Sohnes Tobias

